

Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

附属病院内の設備の整備  
～治験依頼者・被験者・研究者のための環境改善～

新外来棟 臨床試験専用外来  
(H24着工予定)

5F(最上階)東半分  
臨床試験部 560m<sup>2</sup>

臨床試験部受付・待ち合い・診察室・モニタリング室・面談室・CRC室  
ARO推進室・データセンター  
(H20.10～400m<sup>2</sup> H24.2～500m<sup>2</sup>)

被験者

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と  
人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学  
National University Corporation  
Chiba University

Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

Chiba Univ.

Graduate school of medicine

Department of Regulatory Science and Public Administration of Medicine  
(Two Visiting Professors from PMDA)

University Hospital

Clinical Research Center (CCRC)

Advanced Medicine Research Center

Future Medicine Research and Education Center (CMFRC)

Division of Translational Research of medicine

Division of Research and Development

Division of Medical review and Project management

Division of International Clinical Trial

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と  
人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学  
National University Corporation  
Chiba University

Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

シンポジウムのポスター

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と  
人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学  
National University Corporation  
Chiba University



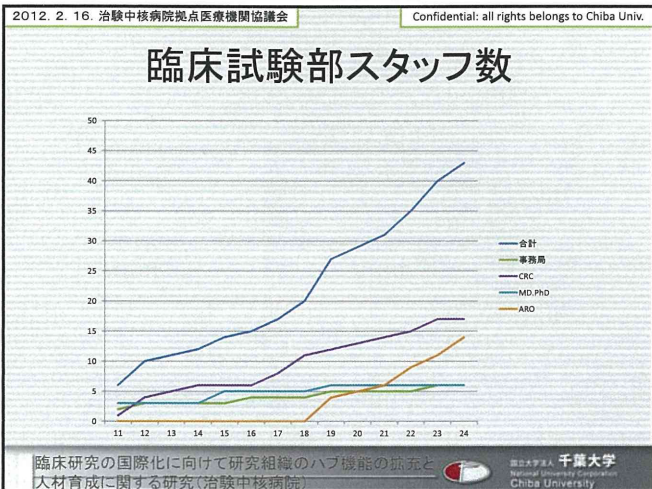
2012. 2. 16. 治験中核病院拠点医療機関協議会 Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

## 将来に向けた人材育成

千葉大学医学部附属病院  
花岡英紀

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学  
National University Corporation  
Chiba University



2012. 2. 16. 治験中核病院拠点医療機関協議会 Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

## 責任医師の育成

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学  
National University Corporation  
Chiba University

2012. 2. 16. 治験中核病院拠点医療機関協議会 Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

## 研修登録医 臨床試験部プログラム

- 臨床研究研修コース  
科学のおよび倫理的配慮に基づいた臨床試験を行うことができる能力を身につける
- 個別目標
  1. 倫理綱領について理解をする
  2. 治験について知識を得る
  3. 自主臨床試験についての知識を得る
  4. 生物統計学についての知識を得る
  5. トランスレーショナルリサーチについての知識を得る

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学  
National University Corporation  
Chiba University

2012. 2. 16. 治験中核病院拠点医療機関協議会 Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

## 講義内容と評価、修了認定

- 基本講義
  - 倫理規範および各種指針、利益相反について
- 発展講義
  - 試験計画の立案から生物統計演習、グローバル化する治験環境まで
- 評価
- コース修了認定証の授与

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学  
National University Corporation  
Chiba University



2012. 2. 16. 治験中核病院拠点医療機関協議会 Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

## 連続講義

H19.1~3
H20.1~3

講義番号	講義名	講師	日時
1	治験の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)	千原 隆夫	19/01/16
2	治験の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)	千原 隆夫	19/02/16
3	治験の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)	千原 隆夫	19/03/16
4	治験の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)	千原 隆夫	20/01/16
5	治験の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)	千原 隆夫	20/02/16
6	治験の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)	千原 隆夫	20/03/16

Chiba University

2012. 2. 16. 治験中核病院拠点医療機関協議会 Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

## 臨床研究研修記録制度

A講習(基本)、B講習(選択)からそれぞれ1単位、4単位を受講する。

研修記録カードに受講証明を記録する。

IRB申請時に研修記録カードを添えて提出する。

臨床研究マスター制度  
研修記録カード

IRB申請書

Chiba University

2012. 2. 16. 治験中核病院拠点医療機関協議会 Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

## 某テレビ局の取材

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)

千原 隆夫  
Chiba University

2012. 2. 16. 治験中核病院拠点医療機関協議会 Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

## 平成23年度講義

**臨床研究入門**  
平成23年度臨床研究入門講義

日程: 平成23年10月6日～11月22日(全7回)

時間: 18:00～19:30

会場: 病院3F第三講堂

**臨床研究応用**  
平成23年度臨床研究応用講義

日程: 平成24年1月10日～3月13日(全7回)

時間: 18:00～19:30

会場: 病院3F第三講堂

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)

千原 隆夫  
Chiba University

2012. 2. 16. 治験中核病院拠点医療機関協議会 Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

## 大学院教育 3単位(21回)

講義番号	講義名	講師	日時
1	治験の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)	千原 隆夫	19/01/16
2	治験の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)	千原 隆夫	19/02/16
3	治験の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)	千原 隆夫	19/03/16
4	治験の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)	千原 隆夫	20/01/16
5	治験の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)	千原 隆夫	20/02/16
6	治験の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)	千原 隆夫	20/03/16

Chiba University

2012. 2. 16. 治験中核病院拠点医療機関協議会 Confidential: all rights belongs to Chiba Univ.

## OJT

- 治験、自主研究の実施にあたり、適切な実施を求める(計画書作成ガイドライン)
- 計画書、同意説明文書、症例報告書についての事前検討会を責任医師、他科の医師(IRB専門家として指名)、臨床試験部スタッフ、統計担当者、薬物動態専門家、CRCなどの参加のもと実施する
- 登録割り付けやデータセンターとしての業務、CRC業務を一部支援を行う

臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究(治験中核病院)

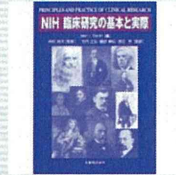
千原 隆夫  
Chiba University



## 医療スタッフの教育

## 薬剤部研修生2週間コース

- 対象 薬剤部研修生
- 期間 2週間
- ゴール STEP1 臨床試験の流れを理解できる
- 内容 CRC業務についての大きな流れと、治験薬管理、払い出しを中心に行う
- テキスト
  - CRC教育研修プラン(2版)
  - NIH 臨床研究の基本と実際



## 「NIH臨床研究の基本と実践」の紹介

- 臨床研究の歴史的展望
- 臨床研究の倫理原則
  - ベルモントレポート
- 機関審査委員会(IRB)
  - 45CFR46, OHRP
- 効果安全性評価委員会(DSMB)
- データの管理
- 予期せぬリスク
- 女性や少数民族を被験者として組み入れる
- 生物統計学入門

- 臨床試験の原則についての理解が可能
- 米国における規制および試験体制が記載されている
- 我が国との違いについても理解可能



"Yes, We Can!"

## 厚労省CRC養成研修 実地研修3週間コース

- 平成18年より受け入れ
  - 毎年2-3名
- 薬剤師、看護師が中心
- 近隣地域中核病院からの研修生が中心
  - 国府台病院
  - 循環器病センター
  - 千葉医療センター
- 内容 職種、CRCや事務局としての役割に応じて実習内容を設定する
- CRCや事務局業務の補助ができることを目標とする
- 治験薬の処方指示や治験薬管理について理解する

## 看護部研修

看護部研修 (2006-)	
2006年 10月	治験と自主臨床試験について
2007年 10月	治験と自主臨床試験とCRCの役割について
2008年	治験と自主臨床試験の支援について
	責任医師からみた治験とCRCについて
	同意説明文書を用いたロールプレイ
2009年	3回
2010年	3回
2011年	3回



看護部研修  
同意説明文書を用いた  
ロールプレイ

## IRB委員教育



## IRB委員研修

IRB委員研修(2007~)

2007年12月	「新設の中核病院拠点医療機関協議会」にまつられることについて
2008年1月	薬事上のGPOおよび様々な倫理指針の関係について
2月	薬事の倫理指針について
3月	PGにおける試料のハンキングについて
4月	同意説明文書の審査(同意説明文書のあるべき構成)
5月	同意説明文書の審査(同意説明文書におけるリスクの説明)
6月	利益相反に関する自己申告書について
7月	同意説明文書の審査(同意説明文書の説明)
9月	臨床研究に関する倫理指針、患者の権利
10月	臨床研究に関する倫理指針、試料の保存と利用
11月	研究の登録について
12月	臨床研究に関するインフォームド・コンセント
2009年1月	ヘルシンキ宣言、2008年ヘルシンキ宣言について
2月	千葉大学における治験の状況について
3月	ハーバードの倫理審査体制について
4月	研究倫理委員会委員の研修(Researcher Training)について
5月	ハーバードのe-learning「受審集」上
6月	
7月	
9月	
10月	
11月	
12月	
2010年1月	
2月	



## 次世代への教育



### 次世代への啓発活動 (県立中学)



### 次世代への啓発活動 ~中学生を対象とした臨床試験に関する出前授業~

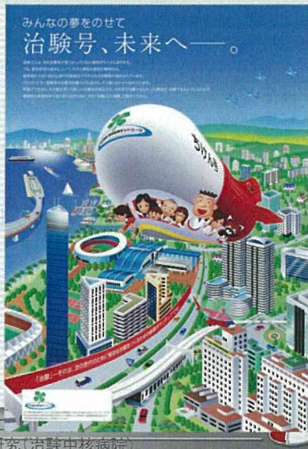
- 平成20年度 2回(9月、11月)
- > 千葉市内中高一貫校(千葉中学) 生徒とともに作る授業「医学と研究」
  - > 野田市「わくわく理科教室、君の心臓を見てみよう」連携中学校2校(6クラス)
- 平成21年度 1回(11月)
- > キッズ・アントレプレナー教室 千葉市・千葉大亥鼻イノベーションプラザ共催
- 平成22, 23年度
- > 実験を通じた授業(計10時間)実施 生命と医学研究について(県立中学)



### 生命と医学研究について(県立中学)

- |  |   |
|--|---|
| <p>① 個人差をみよう</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>腹部エコー</li> <li>アルコールパッチテスト</li> <li>アルコール代謝酵素の有無を調べるDNA実験 (電気泳動法)</li> </ul> | <p>② 集団の差を見よう</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>脚気の治療について(ビデオでの学習)</li> <li>カフェインを飲んで集中力が上がるか? 医師、被験者の役割になり、計算実験を実施</li> </ul> |
|--|---|
- ③ 自ら仮説を立てて試験を計画しよう  
背景、目的、方法、対象、症例数、評価方法、倫理的事項





臨床研究の国際化に  
人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学  
National University Corporation  
Chiba University

挨拶 学長、病院長、厚労省(治験推進室)、文科省他

講演

- ・「未来医療教育研究センターのめざすところ」 中山俊憲 センター長
- ・「米国での新規喘息治療法開発研究」 Dr. Dale T. Umetsu (Harvard Univ.)
- ・「アカデミア主導の新薬開発と国際共同試験」 Dr. John Alexander (Duke Univ. DCRI)

パネルディスカッション

- ・「21世紀の未来医療への創造をめざして」

座長 齋藤康学長 中山俊憲センター長

パネラー

- ・ 山本恵司理事
- ・ Dr. Dale T. Umetsu
- ・ Dr. John Alexander
- ・ 花岡英紀
- ・ 本橋新一郎
- ・ 宇山佳明(PMDA連携大学院)



臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と  
人材育成に関する研究(治験中核病院)

国立大学法人 千葉大学  
National University Corporation  
Chiba University



# SUCCESS STUDY(2型糖尿病患者を対象とした臨床試験)のプロジェクト管理

山口 宣子 小林一貴 今井祐美子  
 黄野麻子 藤居靖久 花岡英紀  
 千葉大学医学部附属病院臨床試験部  
 千葉大医学部先進加齢医学寄付講座

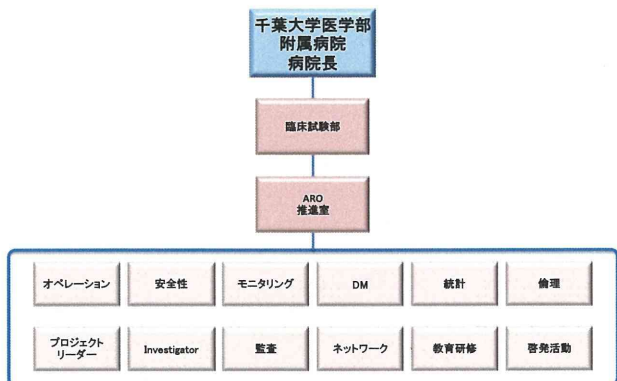
## 背景・目的

海外の主要なアカデミア(Duke大学DCRI、Oxford大学CTSU)はSponsor依頼の治験のみならず、大規模臨床試験、医師主導治験を実施しうるAcademic Research Organization(ARO)機能を有しているが、本邦では、未だARO機能を持つアカデミアは少ない。

千葉大学医学部附属病院の臨床試験部は2007年からAROの機能を立ち上げ、基盤性の一環として製薬企業からプロジェクトマネジメント(PM)担当者を雇用し、基盤整備を強化してきた。今回、II型糖尿病患者を対象としたSUCCESS STUDYを通じて、PM担当者が実施したマネジメントの内、タイムマネジメント、品質マネジメントおよびリスクマネジメントに関して検討を行ったので、その機能に関して考察を行う。

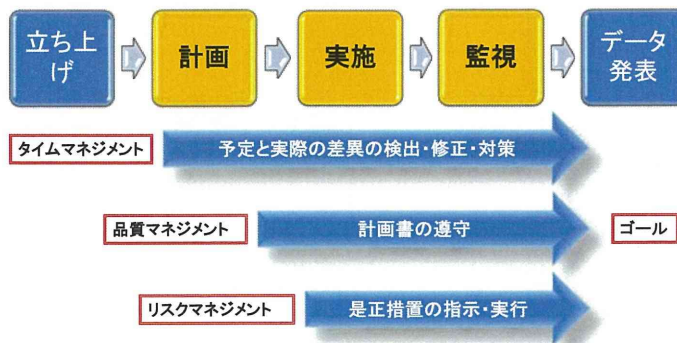
## Academic Research Organization(ARO)

アカデミアが主導で大規模臨床試験、医師主導治験が企画・実施できる体制としてAROの機能を立ち上げた。現在2名のPM担当者を有し、各種Projectの調整を行っている。



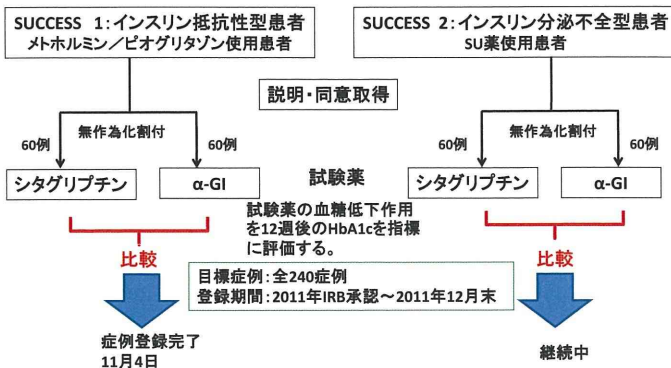
## 臨床研究におけるプロジェクト管理の重要性

臨床試験の立ち上げから論文発表までを短期間にかつ高品質な試験データを維持しながら管理するために、多機能をまとめるPMの機能は重要である。



## Study for an ultimate combination therapy to control diabetes with Sitagliptin (SUCCESS STUDY) 1 & 2の概要

II型糖尿病患者対象の臨床試験



## 方法

今後のGlobal Clinical Trialを実施し得る施設を見極めるべく、SUCCESS STUDY に参画可能な臨床試験ネットワークに属する37施設を選定し、臨床試験の計画からプロジェクトの管理を行った。プロジェクト管理の内、主として以下のマネジメントに着目し評価・検討を行った。

- タイムマネジメント
  - 進捗のクリティカル・パスである登録期間をいかに短くできるかに着目した管理。
  - 1. センtralIRBの活用
  - 2. 被験者スクリーニングの実施
- 品質マネジメント
  - 定期的なモニタリング(SDV)を通じて、Protocolからの逸脱を早期に発見・是正の対応。
  - 1. 定期的なモニタリング(SDV)の実施
  - 2. 大学病院と関連病院との連携強化
- リスクマネジメント
  - 1. 登録に難渋している施設ごとの原因分析とタイムリーなサポート体制の構築
  - 2. 施設の重点化



# SUCCESS STUDYにおけるマネジメントの取り組み

今回の臨床試験では、具体的な取り組みとして以下の活動を行い、その効果・結果について考察した。



# 結果

SUCCESS1試験は予定より2ヶ月早く目標症例数を達成し、登録を終了できた。5月時点の登録実績は80例の目標に対し23例、進捗率28%と大幅未達であった。そのためタイムマネジメントの一環として被験者スクリーニングが実施可能な施設を中心に重点化をおこなった(リスク管理)。早期の被験者登録を開始すべく可能な限り千葉大学病院のIRBをセントラルIRBとして活用した。セントラルIRB施設では被験者登録が早い傾向にあった。一方自施設のIRBで審議された施設の内、手続きの遅い施設は登録状況も芳しくなく、リスクマネジメントの観点から対応の必要性が示唆された。

品質マネジメントの観点から、情報共有化の1つとしてSUCCESS通信を4月から配信した。登録・進捗状況、登録症例数上位の医療機関、逸脱・クエリー事例、参加医師からの本試験への参画意義などの情報を発信し、連携強化策として実施した。

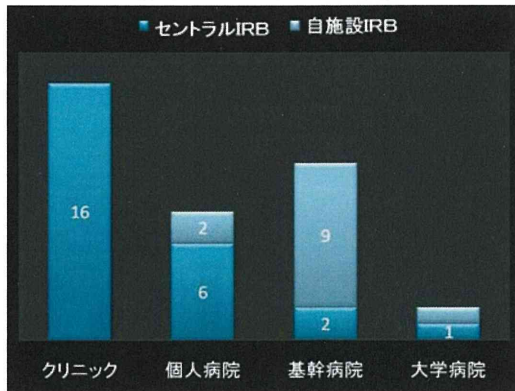
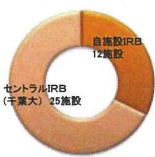
SUCCESS2試験は11月中旬時点で102症例の登録である。SU薬単剤投与と患者が少ない中、試験者スクリーニングを中心にタイムマネジメントを継続中である。特に被験者登録に難渋している医療機関では、1. スタッフ不足、2. 同意取得プロセスに時間を要する、3. 適格患者がいないなどの理由があげられた。AROとしてサポート可能なアクションを施設ごとに実施し、リスクマネジメントを展開した。

## タイムマネジメント

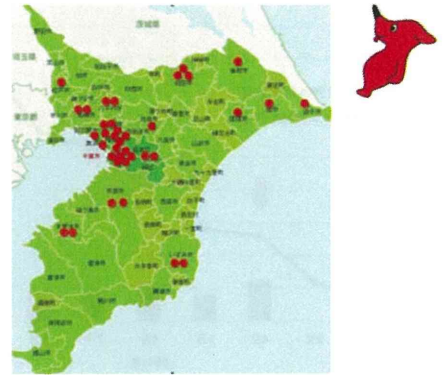
### 37参画施設

全クリニック施設が千葉大学のIRBにセントラルとして審議依頼を行った。基幹病院は自施設内にIRBもしくは倫理委員会を有しているため、千葉大学のIRBに審議依頼したのは2施設のみであった。

#### IRB 種類別

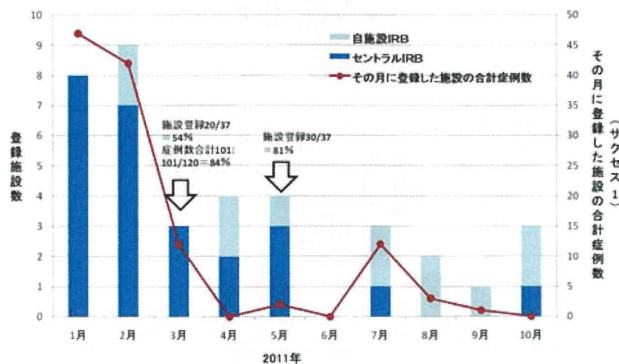


## チーバ君



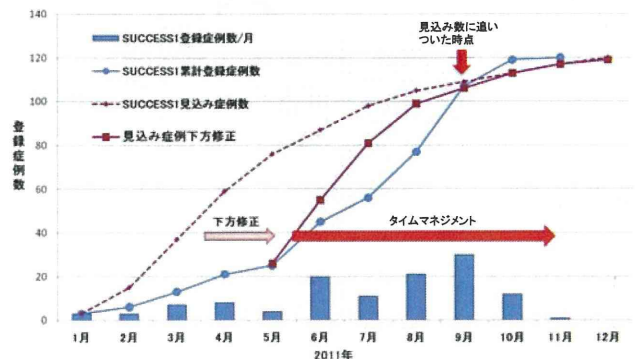
## セントラルIRB施設 vs. 自施設IRB施設

セントラルIRB施設はIRB承認が総じて早い時期に終了した。そのうち特に審議手続きが迅速な施設は症例登録も早い時期から積極的であった。3月までに施設登録した20施設で全症例数120のうち84%の101症例が登録されている。書類提出に時間がかかる施設は症例登録も迅速でない傾向があり、今後臨床試験を進める上で重点化施設のポイントとなる。



## 予定と実際の見積もり差異の検出

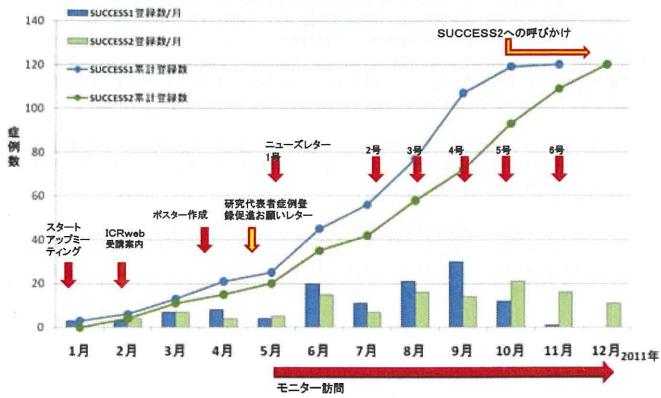
当初立てた見込み数は6月時点で大きくかけ離れたため下方修正を行い、さらなる症例促進の取り組みを行った。その後9月に見込み症例に追いつくことができた。





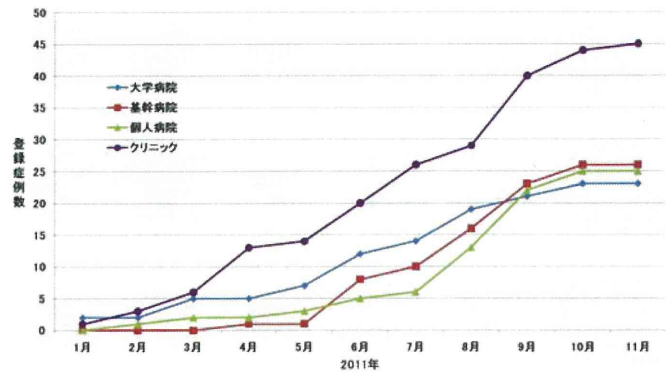
## 症例登録促進の取り組み

スタートアップミーティングの後、各医療機関外来に配置するポスターやニュースレターの定期的発送、症例登録依頼の手紙や、メールなどを送信した。4月よりモニター訪問が始まり、情報の共有や試験の説明などの活動を行い、6月以降の急上昇を獲得できた。



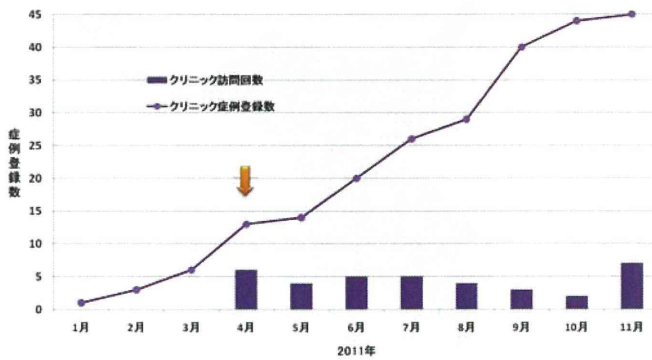
## 医療機関業態別登録症例数

クリニックの症例登録が4月に、基幹病院の症例登録が6月に急増している。

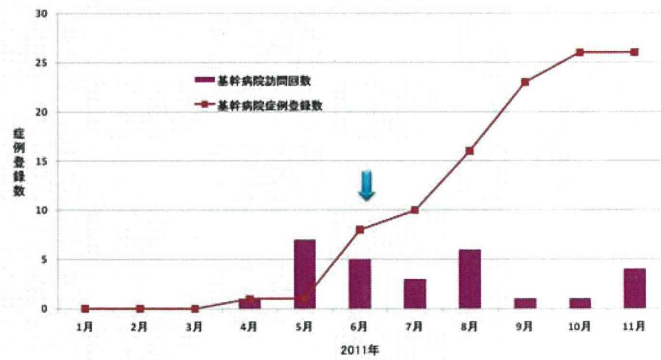


## モニターの訪問回数と症例登録

モニターの訪問回数が増えた後に症例登録が増えている。  
個別な試験の説明は症例促進に有用である。

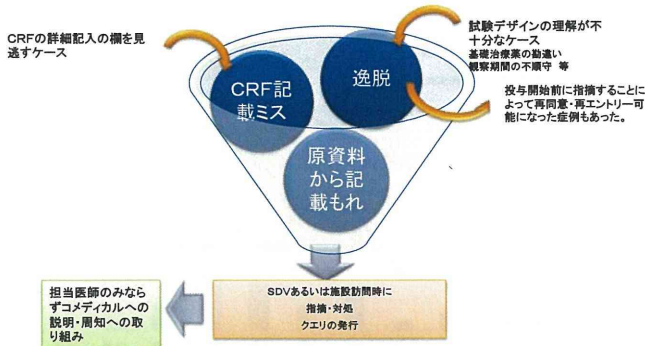


## 基幹病院



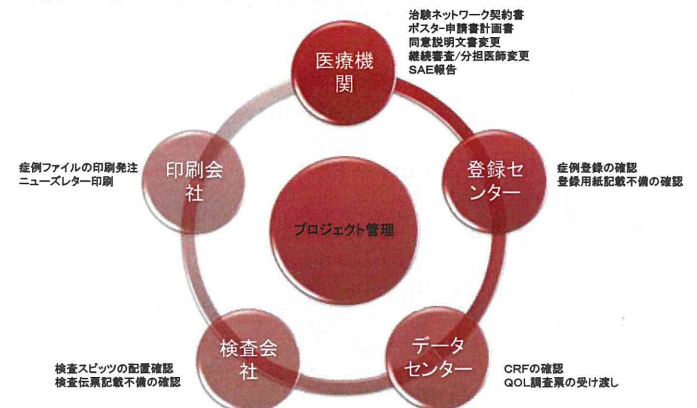
## 品質マネジメント

計画書を守って試験の品質を保障するために、モニターの活動は有用であった。



## リスクマネジメント

多種の部署や関係者と協力して試験を進める場合、情報の共有と対応の速さが重要になる。本試験もさまざまな部署との連携について多くの対応がなされた。





## 考察

### 1. タイムマネジメント

- 施設登録と症例登録は比例する関係にある。  
事務手続きが迅速で施設登録に迅速な施設はその後も症例登録に積極的であった。
- スタートアップミーティングを行ったにも関わらず、書類手続きの説明に1回、また承認後に試験の説明に2回目と訪問することを依頼した施設が少なかった。  
今後日本の臨床試験を迅速に進めるためには、スタートアップミーティングを充実させ、またコメディカルにも参加してもらい、試験の理解を深める必要がある。
- 総じてセントラルIRBの施設が承認審査が早い。  
自施設IRB施設では担当医師は積極的でも、事務局が対応がさまざまで施設登録が遅れた施設があった。  
今後は担当医師のみならず、事務局にも最初からコンタクトをとり、積極的に対応してもらう必要がある。
- 千葉大学など院内CRCが居る施設は、5月頃より症例登録が加速した。

### 2. 品質マネジメント

- モニター存在は計画書の遵守に基づき試験の品質管理に有用であった。また、事務局にも症例登録の基準について多くの質問が寄せられ、説明をすることによって、それ以後の症例登録の品質が向上したと考えられる。
- ネットワーク施設の情報共有を目的として発行した『SUCCESS通信』は事例の共有のみならず、症例登録の促進にも寄与した。特に「本試験に寄せる思い」のコーナーは有用であった。

### 3. リスクマネジメント

- 今回は複数の機関が関与することによって、情報の行き違いや手続きのトラブルが発生したが、いずれも間に事務局が入ることによって、解決した。
- プロジェクト進行中の問題解決は臨床試験の安全性や品質と関連し解析症例数の減少を阻止するためにも非常に重要であった。
- しかるべきタイミングでの施設の重点化は、リスクマネジメントの観点から重要と思われた。

## 第32回日本臨床薬理学会年会

### 演題: SUCCESS STUDY(2型糖尿病患者を対象として臨床試験)のプロジェクト管理

所属 : 千葉大学医学部附属病院臨床試験部

発表者: 山口 宣子

既に本学会利益相反委員会に申告しましたように、本演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にある企業等はありません。



## 医師主導治験での中央IRBについて

—大学病院臨床試験  
アライアンスでの取り  
組みから—

## 目的

- 千葉大学医学部附属病院では昨年7月より神経内科においてサリドマイドを治験薬とした医師主導治験を実施している。本治験では治験調整事務局が当院に置かれていることから、大学病院臨床試験アライアンスに参加している千葉大学、信州大学、新潟大学のIRB審査を当院が中央IRBとして行っている。治験開始後、一年が経過したことから現在までの問題点を明らかにし、今後の中央IRBの在り方について検討する。

## 方法

- IRB初回審査までの準備段階における取組について調査検討する
- 治験実施中における審査内容について、対応を含め調査検討する。
- 大学病院臨床試験アライアンスとしての中央IRBへの取組みについて調査検討する。

## 結果

- 中央IRBによる審査の実施に際し、治験審査委員会運営手順書、治験取扱手順書の改訂が必要であった。また、IRB審査についての契約内容、審査費用の支払いについての調整が必要であった。重篤な有害事象が発生した場合の対応については、実施施設のIRBを専門IRBとする方法と、中央IRBですべてを審査する方法が施設により選択された。

『Crow-Fukase(POEMS)症候群に対するFPF300の多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験及び長期安全性試験』の概要

- 対象疾患  
Crow-Fukase(POEMS)症候群
- 治験薬  
FPF300(サリドマイド)
- 試験デザイン  
プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験
- 主要評価項目  
血清VEGF値減少率
- 調整医師  
千葉大学 神経内科 教授 桑原 聡(代表)

## 千葉大学病院治験審査委員会の概要 (過去3年間の実績)

- 新規治験審議件数  
千葉大学 94件  
千葉治験地域ネットワーク 1件
- 新規自主臨床試験審議件数  
千葉大学 181件  
千葉治験地域ネットワーク 49件



## 大学病院アライアンスにおける大学間相互チェック(平成22年度)

調査者	調査対象施設	実施日
東京大学	千葉大学	6月7日
東京医科歯科大学	新潟大学	6月17日
信州大学	群馬大学	6月23日
千葉大学	筑波大学	6月24日
筑波大学	信州大学	7月6日
群馬大学	東京医科歯科大学	7月7日
新潟大学	東京大学	7月15日

## 中央IRBによる審査開始までの流れ

- 治験審査委員会運営手順書、治験取扱手順書の改訂
  - IRB審査についての契約内容、審査費用の支払いについての調整
  - 重篤な有害事象が発生した場合の対応についての取り決め
- 信州大学 自施設IRBで特定の専門的事項として審議した後、千葉大学で審議  
新潟大学 千葉大学で審議

## サリドマイド医師主導治験における治験審査の流れ



## 平成23年10月24日付運用通知による簡素化

- 契約において、治験責任医師の記名押印又は署名は必ずしも必要としない
- 開発受託機関が実施医療機関において業務を行う場合においては、必ずしも三者の間ではなく、それぞれの間で文書により契約を締結することで差し支えない
- 医療機関の長は、治験分担医師及び協力者のリストについて指名から了承に変更

## 欧州のCentral IRBとLocal IRB フランス

- 被験者保護委員会CCP
  - 被験者保護に関する事項
  - 臨床試験の**プロトコルデザイン**に関する事項
  - 施設に関する事項
- 医療製品保険安全局AFSSAPS
  - 試験薬等の品質と安全性に関する事項
  - 被験者の安全性に関する事項(適格基準、投与量、被験者のモニタリング、対照薬)

## 考察

- 医師主導治験での中央IRBの経験を基に、中央IRBの在り方について検討を行った。中央化において重要なことは、IRBの独立性を維持することであり、過度な集約は避ける必要があると考えられる。また、欧米において中央IRBがいくつかの形態で実施されているが、企業治験においても実施する医療機関と企業とは当然ながら独立性を確保しており、これは被験者保護の立場から必要なことと考えられる。

- 大学病院臨床試験アライアンスでは欧州の医療機関の視察を行い、中央IRBについての議論を重ねている。次回のGCP改訂は中央IRBによる審査の効率化を視野にしていると考えられ、今後のIRBの在り方が問われる時期である。



# A simulation study on optimization of parameters for computer-based patient allocation system.

A Nemoto, N Tanemura, T Nakagawa, H Hanaoka  
Chiba University Hospital Clinical Research Center

## Background

The Chiba University Hospital Clinical Research Center (CCRC) support investigators to conduct clinical trials using web-based dynamic allocation procedure, Pocock and Simon's minimization methods, that makes treatment groups balanced with respect to prognostic factors.

Recently, we expanded system capabilities to permit an unbalanced allocation ratio (e.c. 1:2), because only equal group-sized allocation had been possible. The modified algorithm has been known to cause a bias in the number of patients allocated in groups as described in the literature.

## Purpose

- To quantify the bias in numbers of allocated patients
- To identify influential factors on the bias
- To find adequate parameter values for our system setting by simulating the allocation procedure using the modified algorithm.

## Methods

- Allocation Procedure Pocock and Simon's minimization method, in which range is used as imbalance score (fig.1, fig.2), with a modification for unbalanced allocation ratio (fig.3).
- Simulation study
  - Allocation procedure repeated 10,000 times
  - 100 patients (fig.4) allocated to two groups, for each situation:
    - Number of allocation factor; 2, 4, 8
    - Allocation ratio; 1:1 - 1:4
    - Allocation probability to the preferable group; 0.7 - 1.0
    - Imbalance tolerance; 5, 10, 20, 40, 80, ∞
- Requirements for the adequate parameter values:
  - 95 percentile of difference between an allocated number and an intended number of patients less than 10% of intended number in the small group.
  - 95 percentile of patients allocated deterministically less than 50%.
- Software:
  - SAS, ver. 9.2

## Results & Discussion

1. Most of numbers of patients allocated were larger (or smaller) than the intended number in one realistic situation (fig.5).
2. The allocation probability smaller, the bias larger (fig.6). The difference in sample size larger between two groups, the bias larger (fig.7).
3. Imbalance tolerance could control the bias (fig.9).
4. The difference in sample size between two groups larger, the value of allocation probability needed higher (fig.10).
5. The bias larger, the adequate value of imbalance tolerance smaller (fig.11).
6. We thought clinical trials are characterized with the allocation ratio and the number of allocation factor. Adequate parameter values for each trial design were determined (fig.13, fig.14).

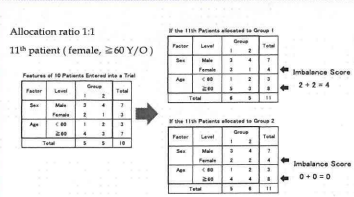


Fig.1 Step1 of the CCRC's allocation procedure by minimization: calculation of imbalance score

1. Calculate imbalance score
  - a. There is the most preferable treatment group  $\rightarrow$  2
  - b. Equal imbalance score in two groups  $\rightarrow$  allocate the patient with equal probability.
2. Allocate the patient with a high probability (e.c. 0.75) for the preferable group
3. Compare resulting imbalance score with imbalance tolerance (e.c. 4)
  - a. Imbalance score  $\leq 4 \rightarrow$  Completion of allocation
  - b. Imbalance score  $> 4 \rightarrow$  Allocate deterministically to the group with a smaller imbalance score.

Fig.2 Step 2 of the CCRC's allocation procedure by minimization: probabilistic allocation procedure.

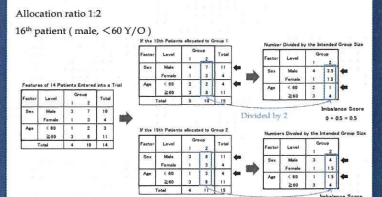


Fig.3 Modified algorithm for minimization with unbalanced allocation ratio

Prognostic factors	Number of patients
Sex	Male: 60, Female: 40
Age	< 60: 15, 60 - 69: 30, 70 - 79: 35, $\geq 80$ : 20
Histological depth of tumor invasion	Sp1: 35, 2w/2: 40
Lymph node metastasis	n (-): 60, n (+): 25, 2w2: 15

Fig.4 Average patient characteristics

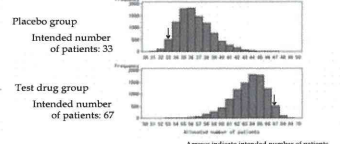


Fig.5 One example of bias in the number of allocated patients associated with modified algorithm

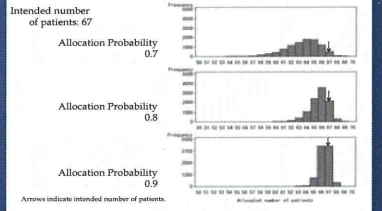


Fig.6 Impact of allocation probability on the bias

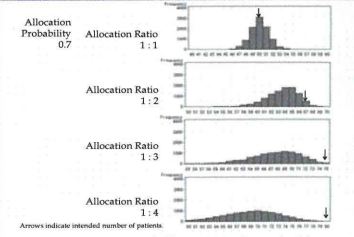


Fig.7 Impact of allocation ratio on the bias

- When 33 patients were judged to be allocated to the placebo group.
  - with an allocation probability of 0.7, on an average  $33 \times 0.7 + 67 \times 0.3 \approx 43$  patients were allocated to the placebo group actually.
  - with an allocation probability of 0.9, on an average  $33 \times 0.9 + 67 \times 0.1 \approx 36$  patients were allocated to the placebo group actually.

Fig.8 Tips for understanding the mechanism by which the bias occurs

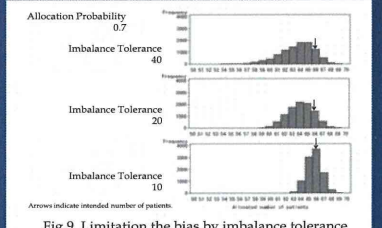


Fig.9 Limitation of the bias by imbalance tolerance

Allocation ratio	95 Percentile of the difference in the number of patients between allocated and intended
1:2	0.7
1:3	1.4
1:4	1.8

Values that surpass 10% of the intended number of patients in the small group are shaded.

Fig.10 Adequate value of allocation probability

Allocation probability	95 Percentile of the difference in the number of patients between allocated and intended
0.7	40
0.8	20
0.9	10

Values that surpass 10% of the intended number of patients in the small group are shaded.

Fig.11 Adequate value of imbalance tolerance

Allocation probability	Percentage of deterministic allocation				
	0	20	40	60	80
0.7	100	0	0	0	0
0.75	0	0	2	4	11
0.8	0	0	0	1	4
0.85	0	0	0	0	4
0.9	0	0	0	0	2
0.95	0	0	0	0	0
1.0	100	100	100	100	100

Allocation ratio 1:2  
Allocation probability 0.8

Fig.12 Increased deterministic allocation from the low imbalance tolerance and the large bias

Allocation ratio	95 Percentile of the difference in the number of patients between allocated and intended				
	0	10	20	30	40
0.7	0	0	0	0	0
0.75	0	0	0	0	0
0.8	0	0	0	0	0
0.85	0	0	0	0	0
0.9	0	0	0	0	0
0.95	0	0	0	0	0
1.0	100	100	100	100	100

Values that surpass 10% of the intended number of patients in the small group are shaded.

Allocation ratio 1:2  
Number of allocation factors 2

Fig.13 One example of adequate parameter values for one design of clinical trial

Allocation probability	Number of allocation factor				
	2	4	6	8	10
1:1	Allocation probability $\geq 0.70$	$\geq 0.70$	$\geq 0.70$	$\geq 0.70$	$\geq 0.70$
	Imbalance tolerance $\geq 3$	$\geq 10$	$\geq 15$	$\geq 20$	$\geq 20$
1:2	Allocation probability $\geq 0.70$	$\geq 0.70$	$\geq 0.70$	$\geq 0.70$	$\geq 0.70$
	Imbalance tolerance $\geq 3$	$\geq 10$	$\geq 15$	$\geq 20$	$\geq 20$
1:3	Allocation probability $\geq 0.80$	$\geq 0.80$	$\geq 0.80$	$\geq 0.80$	$\geq 0.80$
(1:2)	Allocation probability $\geq 0.85$	$\geq 0.85$	$\geq 0.85$	$\geq 0.85$	$\geq 0.85$
(1:2)	Allocation probability $\geq 0.85$	$\geq 0.85$	$\geq 0.85$	$\geq 0.85$	$\geq 0.85$
	Imbalance tolerance $\geq 5$	$\geq 10$	$\geq 15$	$\geq 15$	$\geq 15$

Fig.14 Quick reference matrix of parameters for system setting

## Conflict of Interest

There are no relevant conflicts of interest to disclose.

A Nemoto, N Tanemura, T Nakagawa, H Hanaoka  
Chiba University Hospital Clinical Research Center

A simulation study on optimization of parameters for computer-based patient allocation system.

JSCTP/KSCPT/ASCP JOINT CONFERENCE 2011

## Conclusion

- Modified algorithm using minimization method for unbalanced allocation can lead nonnegligible bias in the number of allocated patients.
- Allocation ratio and allocation probability are determinative to the bias.
- Adequate parameter values for allocation probability and imbalance tolerance vary according to allocation ratio and number of allocation.
- A quick reference table for parameter values in CCRC's system were developed.



## 第32回 日本臨床薬理学会年会

### データマネジメント業務の 効率化に関する検討

所属：千葉大学 医学部附属病院 臨床試験部  
発表者：種村 菜奈枝

既に本学会利益相反委員会に申告しましたように、本演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にあるような企業等はありません。

## 背景 1

### 中核病院に求められる機能および体制

- 研究計画の立案・統計解析、データマネジメント等を行うことができること。
- 他の共同研究を行う医療機関に対して、治験等に関するコンサルティング機能を提供できること。
- 治験事務等の効率化を図っていること。

## 背景 2

- 臨床試験において求められる役割
  - 有効性及び安全性に関して正確な情報を把握
  - 臨床試験の品質管理・品質保証

**試験を円滑に実施するための  
支援体制が必要**

## 目的

1. 症例データ管理システムおよびEDC導入
2. 臨床試験を実施するための体制整備
3. データマネジメント教育

## 方法

データマネジメント支援体制構築 □ロードマップ

	19年度	20年度	21年度	22年度
症例データ管理システム導入 テスト実施		→		
体制および手順書整備			→	
テストケースの評価				→
データマネジメント教育				→
EDC導入				→

## 方法 1

- 症例データ管理システム導入
  - 既存の臨床試験の分析
  - データマネジメントの必要事項を検討
  - システム導入および運用テストの実施

(平成19,20年度)



## 方法 2

### ○ 体制および手順書整備

- 業務内容・品質の均一化のための検討
- 手順書、マニュアルの作成
- チェックシートの作成

(平成21年度)

## 方法 3

### ○ テストケースの評価

- テストケース 1：代謝内科
- テストケース 2：循環器内科

### ○ データマネジメント教育

- 新担当者の教育方法の検討

(平成22年度)

## 結果

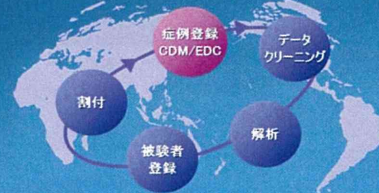
データマネジメント支援体制構築 ロードマップ

	19年度	20年度	21年度	22年度
症例データ管理システム導入 テスト実施		→		
体制および手順書整備			→	
テストケースの評価				→
データマネジメント教育				→
EDC導入				→ 当初予定したシステムと異なる。

## 結果 1 症例データ管理システム導入

臨床試験症例データ管理システムを導入

BITC ANDIS/DSIは、国際標準に準拠したプラットフォームとレギュレーションに対応した臨床試験臨床登録を行うことができるデータマネジメントシステムです。



(平成19,20年度)

## 結果 2 体制および手順書整備

### 各種手順書、マニュアルの整備

データマネジメントに関する手順書  
マニュアル・・・システム構築、運用、様式

### 適切な品質管理のための検討

問題点・解決策リストを共有

(平成21年度)

## 結果 3 テストケースの評価

### - 代謝内科

- ・ システム構築方法の取得

**課題** データ管理ロジスティクスにおいて注意が必要

### - 循環器内科

- ・ データ管理～データセット作成

**課題** 手順の確認や人員の配置について検討

(平成21,22年度)



## 結果4 データマネジメント教育

- 新担当者への体系的な教育
- OJTの実施
- 統一されたプログラムの開発が必要

限られた人数で業務を円滑に滞りなく実施するためにも新担当者の育成は重要

(平成22年度)

## 結果4 EDC導入

- 2011年2月契約 Medidata RAVE
- 臨床試験における業務の効率と効果を目的に

現在  
ここ!



## 結果4 EDC導入

- EDC導入に関してビジネスワイヤに掲載された。



2011/9/8

## 結果4 EDC導入

- 追加で手順書、様式などを整備

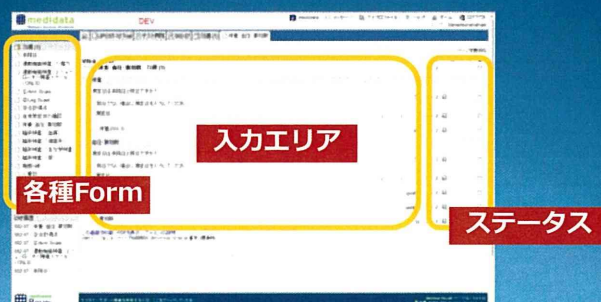
- ・ ER/ES指针对应ポリシー
- ・ ER/ES解釈



- ・ リスクアセスメント
- ・ ベンダー評価ガイドライン
- ・ CSV計画書、各種様式

- ・ データマネジメントに関する手順書
  - データマネジメント業務に関する手順
  - アカウント管理およびeDCトレーニングに関する手順
  - DM計画書及びDM報告書の作成に関する手順
- ・ データマネジメント計画書

## 結果4 EDC導入 Medidata/RAVE



例) 実際のEDC入力画面

## 結果4 EDC導入 Medidata/RAVE

### コンピュータシステムバリデーション (CSV)

GCP運用通知 第26条

電子データ処理システムの完全性、正確性、信頼性

コンピュータのみではなく、手順や教育を含む業務プロセス全体のバリデーションが必要



## 結果4 EDC導入

### バリデーシヨンの実施

- 本体：  
ベンダー監査結果(2011/9~11)
- 設定：  
バリデーシヨン計画書等に基づいて実施



バリデーシヨンマップ

- R1,2  
○初期アセスメント  
○リスクベースの決定  
サブライヤ評価ガイドライン
- R3~5  
○プロジェクトフェーズ  
バリデーシヨン計画書、報告書  
データマネジメント計画書
- R6  
○運用フェーズ  
変更管理  
障害管理  
ユーザ管理  
アカウント管理  
トレーニング
- R7  
○リタイアメント  
データベース固定割  
無効化  
施設への治験データ配布

GAMP5 Vモデル

## 結果4 EDC導入

品質と信頼性評価

### ベンダーオーディット<郵送・オンサイト>

実施内容およびスケジュール	8月	9月	10月	11月
① 要求仕様書作成(URS)				
② リスク分析				
③ ベンダー監査 チェックリスト作成				
④ オーディットチーム選定				
⑤ ベンダー監査担当者の指名				
⑥ 事前郵送による監査		★	★	
⑦ オンサイトによる監査				
⑧ 監査報告書作成および提出				

大きな指摘事項なく監査終了

## ベンダーオーディット<オンサイト> 風景

Medidata本社 (NY) 2011/11/10&11



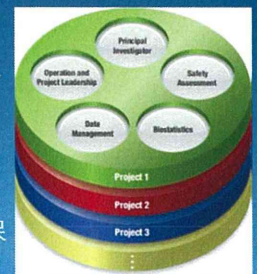
内容

## 現在の体制

各専門家が協力しながら  
臨床試験をサポートしています。

### 課題

- ・ 知識が十分な専門家の確保
- ・ スピードとそのリソースの確保



## 考察

### 試験を円滑に実施するための 支援体制が必要

- スタッフの教育
- 手順書の遵守による品質コントロール
- 臨床試験を取り巻く環境に対応できる力

## 結論

- 自主臨床試験、医師主導治験など  
様々な領域の試験のサポートが可能
- 継続的な支援ができるように  
人材の確保および人材育成が必要

本研究は厚生労働科学研究費の支援を受け、医療技術実用化総合研究事業（臨床研究基盤整備推進研究事業）「アカデミック臨床研究機関（ARO）を用いた臨床研究拠点整備のための研究」及び「臨床研究の国際化に向けて研究組織のハブ機能の拡充と人材育成に関する研究」において実施されたものです。



## 第32回 日本臨床薬理学会年会

### 自主臨床試験での登録割付業務支援方法の 確立とその実践 ～4年間の歩み～

所属：千葉大学 医学部附属病院 臨床試験部  
発表者：種村 菜奈枝

既に本学会利益相反委員会に申告しましたように、本演題発表に関連して、開示すべきCOI関係にあるような企業等はありません。

## 背景 1

### 中核病院に求められる機能および体制

- 研究計画の立案・統計解析、データマネジメント等を行うことができること。
- 他の共同研究を行う医療機関に対して、治験等に関するコンサルティング機能を提供できること。
- 治験事務等の効率化を図っていること。

## 背景 2

### ○ 臨床試験における重要課題

- 有効性及び安全性に関する情報を正確かつ迅速に把握
- 得られたデータを正しく評価すること



臨床試験を様々な観点から適正に管理  
データの品質管理および品質の向上

## 目的

1. 被験者登録割付システム導入
2. 症例登録センター設置
3. 医師主導治験・臨床試験を実施するための支援体制の確立

## 症例登録センターの体制構築/ロードマップ

	19年度	20年度	21年度	22年度
登録割付システム導入	→			
アルゴリズム拡張		→		
症例登録センター稼働		→		
手順書整備			→	
試験開始までの作業標準化				→

## 方法 1

### ○ 被験者登録割付システム導入

臨床試験症例データ管理システムに  
登録割付機能を併せ持つシステムを導入

(平成19年度)



## 方法 2

- **アルゴリズムの拡張**  
最小化法機能の追加開発
- **症例登録センター稼働**

(平成20年度)

## 方法 3

- **体制整備**
  - 臨床試験の計画立案の段階から支援
  - 作業の迅速化
- **業務の標準化**
  - 手順書、マニュアル、チェックリスト
  - 業務内容・品質の均一化

(平成21,22年度)

## 結果

症例登録センターの体制構築 ロードマップ

	19年度	20年度	21年度	22年度
登録割付システム導入	→			
アルゴリズム拡張		→		→
症例登録センター稼働		→	→	→
手順書整備			→	
試験開始までの作業標準化			→	→

当初計画された通り、症例登録センターの体制を整備した。

## 結果 1 被験者登録割付システム導入

登録割付機能を併せ持つ  
臨床試験症例データ管理システムを導入

HIT CANDOR-DMは、国際標準に準拠したプラットフォームとレポリューションに対応した臨床試験関連業務を行うことができるデータマネジメントシステムです。



(平成19年度)

## 結果 2 アルゴリズムの拡張

- 患者割付サポート範囲

	固定割付	動的割付
オープン	○	○
シングルブラインド	○	×
ダブルブラインド	○	○

導入時

拡張範囲

(平成20年度)

## 結果 2 (続き) 症例登録センター稼働

臨床試験部 部長  
DM担当者4名



お部屋の周りには自然に囲まれた  
静かな環境で仕事をしています。

(平成20年度)